

# PRP: un altre punt de vista

JOSÉ A. VEGA<sup>a</sup> I BELÉN DÍAZ-ESNAL<sup>b</sup>

La medicina actual s'enriqueix cada dia gràcies als nous coneixements biològics, sense els quals no és possible establir teràpies racionals. Els processos biològics són variables, però no opinables, perquè es fonamenten en la recerca bàsica activa i res no ha de ser considerat bo o nociu per a un organisme mentre no es disposi de les dades a favor o en contra avalats i contrastats. Per sort, són més freqüents els grups de recerca biomèdica multidisciplinaris que aporten llum des d'angles diferents sobre els processos que s'esdevenen en les patologies i que, en conseqüència, fan que les noves teràpies que s'instauen tinguin una base biològica i científica sòlida. En aquest context s'han d'entendre els paràgrafs següents. No es tracta de donar suport ni de rebutjar l'ús d'una teràpia determinada, sinó d'incidir en els punts dèbils que, des de la perspectiva de la investigació bàsica, té l'ús d'alguns factors de creixement en la clínica humana. Pretenem posar en relleu aspectes biològics que no estan definitivament aclarits i que s'haurien de resoldre per conèixer amb exactitud què s'està fent quan s'usa aquest tipus de tractaments i quins són els riscos potencials d'utilitzar-los. En cap cas volem posar en dubte els resultats clínics que estan oferint alguns estudis, especialment els que s'han efectuat amb els controls adequats. A nosaltres ens preocupa l'escassetat d'estudis experimentals i l'absència de protocols de recerca generalitzats. Es té la impressió que en aquest camp s'han saltat les etapes preclíniques que normalment són preceptives en altres tractaments. I això, al nostre parer, fa que alguns metges posin en dubte el potencial terapèutic d'aquests preparats.

L'aplicació terapèutica del plasma ric en plaquetes (PRP) és un procediment de biotecnologia que ja s'utilitza des de fa una mica més d'una dècada a fi d'estimular i/o accelerar la regeneració tissular, tant dels teixits tous com de l'os. En fer una revisió de la bibliografia sobre el tema, un s'adona de la confusió que hi ha fins

*No es tracta de donar suport ni de rebutjar l'ús d'una teràpia determinada, sinó d'incidir en els punts febles que té l'ús d'alguns factors de creixement.*

<sup>a</sup>Doctor en Medicina. Professor d'Anatomia i Embriologia. Departamento de Morfología y Biología Celular. Universidad de Oviedo. Asturias. Espanya.

<sup>b</sup>Doctora en Farmàcia. Instituto Asturiano de Odontología. Oviedo. Espanya.  
Correu electrònic: javega@uniovi.es

i tot a l'hora de referir-se als preparats amb els quals es treballa. La denominació més adequada és la de “plasma ric en plaquetes”, entès com una concentració autòloga, no homòloga, de plaquetes humanes en un petit volum de plasma. Sens dubte, aquest terme s'adapta molt més a la realitat que no els de “gel autòleg de plaquetes”, “plasma ric en factors de creixement” o “concentrat autòleg de plaquetes”. La tecnologia necessària per a l'aplicació de PRP és senzilla, i la majoria d'autors coincideixen que aplicant protocols ben establerts i concentracions mínimes de cèl·lules, els resultats són gairebé sempre satisfactoris.

La reparació tissular després d'una lesió és un procés perfectament controlat i coordinat. Les etapes claus en aquest procés inclouen quimiotaxi (estimulació de la migració cel·lular en resposta a senyals químics), proliferació i diferenciació de les cèl·lules precursors específiques del teixit que cal reparar, formació de la matriu extracel·lular pròpia del teixit en reparació i remodelació final. A més, perquè el teixit neofomat sigui completament funcionant, s'ha de revascularitzar i reinervar-se. En cadascuna d'aquestes etapes o fases, hi participen tipus diferents de cèl·lules, com els macròfags, les cèl·lules endotelials, les cèl·lules precursors mesenquimàtiques latents, les cèl·lules dels vores de la ferida i, per descomptat, les plaquetes de la sang. Dirigint i orquestrant el complexíssim procés de la reparació/regeneració tissular hi ha una sèrie de petits polipèptids denominats col·lectivament *factors de creixement*. Els últims anys s'han produït avenços notables en el coneixement de la funció d'aquestes molècules en els procediments de reparació i regeneració tissulars, però encara queden llacunes importants. La recerca bàsica duta a terme les últimes dècades ha permès establir els patrons temporoespacials d'expressió dels factors de creixement i els seus receptors durant el desenvolupament embrionari dels teixits i, més recentment, en el curs de la curació d'algunes lesions.

El fonament biològic de la teràpia amb PRP és l'alliberament per les plaquetes de proteïnes biològicament actives, especialment factors de creixement, que són capaços d'intervenir en les diverses etapes de la reparació tissular. Les plaquetes contingudes en el PRP són capaces d'alliberar, almenys, 7 factors de creixement bàsics: els 3 isòmers del factor de creixement derivat de les plaquetes (PDGF $\alpha\alpha$ , PDGF $\beta\beta$ , i PDGF $\alpha\beta$ ), 2 membres de la superfamília del factor de creixement transformant  $\beta$  (TGF $\beta$ 1 i TGF $\beta$ 2), el factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF) i el factor de

creixement epidèrmic (EGF). També poden alliberar factor de creixement insulina-*like* (IGF) o factor de creixement dels hepatòcits (HGF). A més, el PRP conté proteïnes plàsmiques com la fibrina, fibronectina i vitronectina, 3 proteïnes que actuen com a molècules d'adhesió o matrius. Però què són els factors de creixement? Són proteïnes petites, de baix pes molecular, que es produeixen i actuen en el microambient de les cèl·lules sobre les quals exerceixen les seves funcions. És a dir, són mediadors paracrins i/o autocrins. I com actuen els factors de creixement? Gairebé tots ells actuen mitjançant la unió a receptors de transmembrana específics, els quals, després de lligar el factor de creixement, activen cascades de senyalització intracel·lular complexes que, en última instància, condueixen a l'activació/inactivació de gens implicats en la proliferació i/o diferenciació cel·lular.

En principi, doncs, la utilització de PRP a fi d'establir una font transitòria i local de factors de creixement que acceleri la reparació/regeneració dels teixits sembla idònia des del punt de vista biològic, atès que en aquests processos intervenen seqüencialment diversos factors de creixement, la majoria dels quals són produïts per les plaquetes. Llavors, on poden sorgir els problemes? Justament en la mateixa natura dels factors de creixement i en els receptors que fan de mitjancers de les seves funcions.

Durant el desenvolupament embrionari en cada teixit i òrgan, grups restringits de cèl·lules dins seu expressen temporalment i transitòriament receptors específics per a factors de creixement determinats. Quan un teixit assoleix el creixement final i les seves cèl·lules estan completament diferenciades, deixa d'expressar receptors per als factors de creixement específics. L'excepció d'aquesta regla es dona en cèl·lules de reserva que tenen la funció de diferenciar-se en casos de lesió: són les cèl·lules troncales. Però quan un teixit adult, és a dir, ja diferenciat, pateix una lesió, reexpressa o regula a l'alça (*up-regulation*) els receptors que ja va expressar en l'embriogènesi, a fi que, en la mesura que sigui possible, es produeixi una regeneració/reparació estructural. Segurament, l'acció dels factors de creixement sobre les cèl·lules troncales adopta un procés que posterior al de l'embriogènesi, però què succeeix amb les cèl·lules adultes? Cal tenir en compte que la reparació/regeneració té lloc en un teixit adult, no embrionari, en què s'observa una desdiferenciació per reactivar gens que han

quedat silents durant un temps llarg. ¿I responen les cèl·lules adultes igual que les embrionàries o troncal als factors de creixement? En l'embriogènesi els factors de creixement se sintetitzen en quantitats crítiques i la seva producció està estrictament regulada. Amb la utilització de preparats de PRP la concentració local de factors de creixement segurament s'incrementa molt respecte de les condicions fisiològiques. Hi insistim, en aplicar localment una font exògena de factors de creixement s'està augmentant la seva concentració local, i malgrat que sens dubte això pugui tenir efectes biològics beneficiosos en la reparació/regeneració tissular, es desconeix si pot exercir altres funcions no justament beneficioses.

Un dels interrogants que encara no s'ha resolt satisfactòriament a escala experimental és com es regula l'expressió dels receptors per als factors de creixement en les cèl·lules lesionades durant la regeneració/reparació tissular. Aquest aspecte és d'una importància capital, sobretot si es té en compte que en cas d'*up-regulation* podria dur a processos de proliferació cel·lular no controlada que condueixin a tumoracions. Cal tenir en consideració, a més a més, que els receptors per a factors de creixement estan codificats per protooncògens que són especialment sensibles a les variacions microambientals de molècules que puguin activar-los/desactivar-los. Si a això, s'hi afegeix que en la regeneració i/o reparació tissular es produeix neoangiogènesi, la situació assenjala directament vers un procés oncogènic mai no desitjat.

Cal apuntar, per fer honor a la veritat, que fins al moment no s'han publicat resultats clarament negatius en la reparació/regeneració tissular derivats de la utilització de PRP; per tant, considerem que cal esperar un temps perquè els resultats es confirmin.

Actualment es disposa de resultats prometedors en animals d'experimentació i de resultats clínics satisfactoris derivats d'estudis clínics a petita escala, però els detractors de l'ús del PRP continuen fonamentant els dubtes sobre la seva eficàcia terapèutica en el fet que encara hi ha pocs estudis bàsics i preclínics. Nosaltres subscriuim només la segona part d'aquesta afirmació. Considerem que s'hauria d'establir en un futur pròxim un protocol acceptat per tots els sanitaris que utilitzen PRP a fi d'emprendre un estudi clínic al més ampli possible. A Espanya hi ha grups de treball amb

una amplíssima experiència clínica i experimental en el camp del PRP que podrien coordinar aquest estudi.

D'altra banda, considerem de la màxima importància aclarir definitivament alguns punts bàsics de la biologia del PRP, especialment el que hem apuntat de possible potencial oncogènic.